

内分泌干扰物和雌激素受体活性 通往更安全的化学设计?

雌激素受体是内分泌干扰物(EDCs)的一些首要目标。在本期EHP[122(12):1306-1313(2014)]上刊登的一篇新报告中,研究人员通过生化、结构、生物物理和细胞的实验揭示了12种内分泌干扰物在分子和原子水平下其活性的关键信息。测试的内分泌干扰物,包括增塑剂双酚A和阻燃剂四氯双酚A,这些干扰物被怀疑通过与雌激素受体的相互作用对各种癌症以及发育、生殖和代谢失调的产生起重要作用。

研究合著者、法国蒙彼利埃大学(Montpellier University)结构生物化学中心的团队负责人William Bourguet指出,“更好地了解环境污染物干扰核受体信号作用的多个途径,将有助于我们预测现有工业化合物的残留激素活性并对在核受体活性缺位的情况下新类似物的产生加以科学的说明。”内分泌干扰物可以通过模仿或阻断(对抗)内源激素或者通过干扰它们的合成、代谢或运输,破坏内分泌系统。

有关内分泌感染物,作为ER α 和ER β 亚型出现的雌激素受体已得到了非常充分的研究。尽管这两种亚型有时会共同表达,但是雌激素受体的主要亚型会因整个身体的组织而异。通常与这些受体发生作用的配体为17 β -雌二醇受体,它对整个身体的组织生长和发育至关重要。干扰17 β -雌二醇受体的作用已与癌症、不育、肥胖和糖尿病相关。

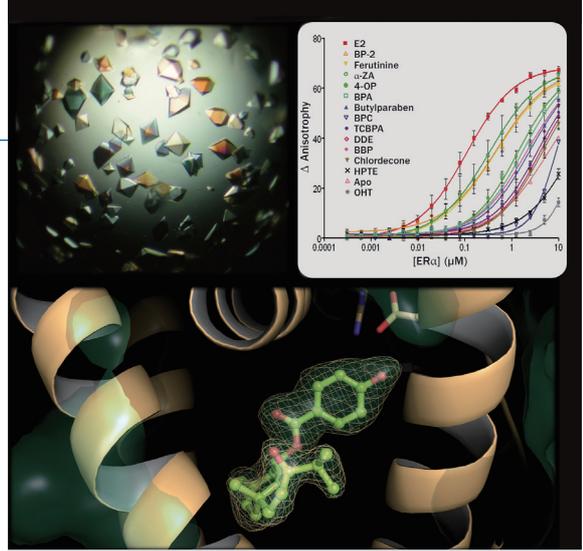
众多的非相关化学物都可以结合到ER α 和/或ER β 上,这使得对内分泌干扰物暴露的潜在后果进行预测复杂化。Bourguet表示,“因为环境化合物的化学结构通常与那些天然化合物的化学结构有着很大的差别,它们的结合模式很难预测。”

该研究中,研究人员在对两种受体亚型的功能结构域特征进行详细检验的基础上,剖析了雌激素受体的活性:包含激活功能结构域1(AF-1)在内的N末端结构域以及包含AF-2的C末端配体结合域。AF-2的活性取决于结合的配体,但是AF-1的活性与配体无关。AF-1会整合来自于AF-2的信号以及对受体的最终活性(基因转录)进行调节的其他信号通路。

“虽然没有直接的关联,但是视结合配体的性质,两种激活功能可以协同或独自工作,”Bourguet指出。“我们的一个目标是评估两种受体亚型中以及不同化合物存在的情况下每种功能的作用。”

“为此目的,研究人员首次生成了Hela细胞,这种细胞含有一个与野生型ER α 、ER β 或与缺少AF-1的突变受体配对的报告基因。”随后的试验揭示了在12种内分泌干扰物中哪些可以激活各种亚型,以及AF-1对激活过程的重要程度。

所有的内分泌干扰物都能结合到受体;然而,一些能同



一项新的研究使结合到各种内分泌干扰物的雌激素受体在原子分辨率下可视化。由此获得的信息可以促进指导开发更安全的化学物。© Vanessa Delfosse and William Bourguet

等激活ER α 和ER β ,而其他只能激活一个或另一个。AF-1的活性调节作用,对ER β 尤为如此,而AF-2则对于ER α 的激活更为重要。竞争试验说明了相对于17 β -雌二醇内分泌干扰物的结合亲合性,范围从非常近似的50,000倍低值起。下一步,蛋白质结晶实验说明了每一化学物与ER α 配体结合口袋的匹配性。这些结构数据反映了从体外测试得出的结果,并且有助于解释化合物对ER α 和ER β 的差异活性。

某一雌激素受体对特定配体的精确反应取决于细胞背景环境和辅因子的存在,但是体外观测是否能反映出体内发生的情况仍不得而知。美国国立环境健康科学研究所(NIEHS)生殖和发育生物学实验室的科学家Yukitomo Arao表示,“这对于理解雌激素化学物如何真正地在组织中运作为是至关重要的一个方面,这也是为什么这个研究非常重要。”未参与此项研究的Arao认为,“一般而言,了解各种雌激素化合物的差别组织功能是很重要的;更狭义而言,例如,AF-1活性受到基因启动因子的背景环境的调节,而且是特定的细胞类型。”

该研究的一个潜在缺陷在于,使用ER α 的组成性活性突变体来促进结晶,而Arao表示这可能会改变化学受体的相互作用。另一个潜在缺陷是专用Hela细胞;各个细胞类型和组织间的AF-1也会不同,因此它在一个细胞系中的表现不一定会反映它在一个细胞系中的表现。“然而,作者们在他们的讨论中提到了在不同的细胞中各个化合物的差异雌激素活性,”Arao说,“而且我希望他们会使用不同的细胞类型制造相似的稳定细胞系以重新评估内分泌干扰物的雌激素活性。”

Julia R. Barrett, 硕士, 生命科学编辑(ELS), 居住在威斯康星州麦迪逊市的科学作家和编辑。她是国家科学作家协会(National Association of Science Writers)会员和生命科学编辑委员会(Board of Editors in the Life Sciences)的成员。

译自 EHP 122(12):A339 (2014)

翻译: 徐瑾真

*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A339>